

26. 5. 2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 3 年 6 月 1 0 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 1 6 5 5 6 5  
[ST. 10/C]: [ J P 2 0 0 3 - 1 6 5 5 6 5 ]

出 願 人  
Applicant(s): 大正製薬株式会社

REC'D 22 JUL 2004

WIPO

PCT

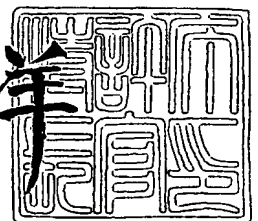
**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

2 0 0 4 年 7 月 9 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川 洋



【書類名】 特許願

【整理番号】 00SS-P3490

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

    【住所又は居所】 愛知県名古屋市天白区八事山 1 5 0 名城大学薬学部内

    【氏名】 檀上 和美

【発明者】

    【住所又は居所】 愛知県名古屋市天白区八事山 1 5 0 名城大学薬学部内

    【氏名】 岡本 浩一

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 - 2 4 - 1 大正製薬株式会社内

    【氏名】 古館 壮義

【特許出願人】

    【識別番号】 000002819

    【氏名又は名称】 大正製薬株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100115406

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 佐鳥 宗一

    【電話番号】 03-3985-1147

【選任した代理人】

    【識別番号】 100122437

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 大宅 一宏

【選任した代理人】

    【識別番号】 100074114

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 北川 富造

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 003551

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0217520

【包括委任状番号】 0217879

【包括委任状番号】 9703058

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ウニ状晶析物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 中心部から外部へ向かって放射状に延びた複数の針状部位を有する球形の晶析物。

【請求項 2】 中心部から外部へ向かって放射状に延びた複数の針状部位を有する球形のウニ状晶析物。

【請求項 3】 空気動力学径が  $0.1 \sim 20 \mu\text{m}$  である請求項 1 又は 2 記載の晶析物。

【請求項 4】 嵩密度が  $100 \text{ mg/mL}$  以下である請求項 1 ～ 3 の何れか 1 項に記載の晶析物。

【請求項 5】 異なる流路で導入された超臨界流体及び試料成分含有溶液が流路から晶析容器内へ噴出する瞬間に接触し、試料成分溶液が晶析容器内に拡散して試料成分が晶析したことを特徴とする請求項 1 又は 2 記載の晶析物。

【請求項 6】 異なる流路で導入された超臨界流体とモディファイアの混合液及び試料成分含有溶液が流路から晶析容器内へ噴出する瞬間に接触し、試料成分含有溶液が晶析容器内に拡散して試料成分が晶析したことを特徴とする請求項 1 又は 2 記載の晶析物。

【請求項 7】 超臨界流体が試料成分に対して貧溶媒である請求項 5 記載の晶析物。

【請求項 8】 超臨界流体とモディファイアの混合液が試料成分に対して貧溶媒である請求項 6 記載の晶析物。

【請求項 9】 試料成分が糖又は糖アルコールである請求項 5 又は 6 記載の晶析物。

【請求項 10】 超臨界流体が二酸化炭素である請求項 5 又は 6 記載の晶析物。

【請求項 11】 モディファイアがエタノールである請求項 6 記載の状晶析物。

【請求項 12】 ドライパウダー製剤用キャリアである請求項 1 ～ 11 の何れ

か 1 項に記載の晶析物。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【発明の属する技術分野】

本発明は、超臨界流体を用いた晶析技術に関する。さらに詳しくは、超臨界流体を用いた晶析技術によって製造した針状部位を有する球形の晶析物に関し、本晶析物は経粘膜・経肺投与用の薬物送達媒体として用いることができる。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術】

ドライパウダー吸入剤（DPI）は、原薬粉末を吸入して投与部位の肺胞または気管支まで送達させるものであるが、そのためには原薬の粒子径を  $0.5 \sim 5 \mu\text{m}$  にする必要がある。従来は粉碎によって原薬を上記粒子径に調製することが多く、そのため、静電気による付着・凝集性を看過することができなくなり、吸入デバイスへの付着や粒子の凝集による二次粒子の形成等が問題となっていた。

【 0 0 0 3 】

そこで、デバイスからの放出率改善や粒子の凝集防止を目的とし、キャリアに微細な原薬を付着させる方法（キャリア法）が開発された。キャリアは原薬をその表面に付着させた状態でデバイスに充填され、吸入が行われると、吸気によって作り出される乱流がデバイス内に生じ、その乱流でキャリアと原薬が分離して、原薬は標的部位へ、キャリアは口腔内などに沈着する。この方法では一般に吸入効率（肺到達率）は 30 % 程度と低く、残りの 70 % 程度は標的部位以外に沈着し副作用の原因となることがあった。

【 0 0 0 4 】

ところで、近年、超臨界流体及びその利用方法について多くの文献発表が行われている（非特許文献 1 参照）。ここで、超臨界流体とは、臨界温度（ $T_c$ ）及び臨界圧力（ $P_c$ ）以上の温度及び圧力状態にある流体ということになるが、その性質としては、以下のものが知られている。

- ① 通常の液体に比して拡散係数大きい、粘度及び界面張力は小さい。
- ② 理想気体と異なり圧縮性が大きいため、圧力のわずかな変化によってもその

流体密度は大きく変化し、溶媒化力を自在にコントロールすることができる。

一般に、超臨界流体の密度は常態下において  $0.1 \sim 0.9 \text{ g} \cdot \text{dm}^{-3}$  である。

③ 超臨界流体の多くは大気温度・圧力下では、気体であるため、従来の液体抽出法で必須であった蒸発・濃縮工程は不要である。

④ 超臨界流体の多くは、その不活性さと常態下における温度故に、熱的に不安定な化合物に対して非酸化性すなわち非分解性の雰囲気を形成する。

#### 【0005】

最も一般的に用いられる超臨界流体は二酸化炭素であるが、その理由は、安価であること、毒性がないこと、燃焼しないこと、臨界温度が低く、超臨界状態を得やすいことにある。

#### 【0006】

こうした物理的性質に基づいて、超臨界流体を用いて抽出及び粒子形成を行うための技術が開発され、特に粒子形成のための二つの方法が注目されている。

#### 【0007】

一つは、超臨界溶液の急速膨張法 (RESS) で、対象となる溶質を超臨界流体に溶解させた後、その超臨界流体を大気圧まで急速に膨張させることによって、粒子を晶析させる方法である (非特許文献2 参照)。

#### 【0008】

もう一つは、ガス非溶解 (GAS) 再結晶法で、対象となる固体が超臨界流体または改質した超臨界流体に溶解しない場合、あるいは極めて小さな溶解度しか有していない場合には、有用である。この方法では、対象となる溶質は通常の溶媒に溶解させる。二酸化炭素その他の超臨界流体をその溶液中に導入し、その溶液の容積を急速に膨張させる。その結果、短時間の間に溶媒化力が急激に低下し、粒子の晶析化の契機を作出する (非特許文献2 参照)。

#### 【0009】

しかしながら、超臨界流体による晶析技術を使って経粘膜・経肺投与用のドライパウダー製剤用キャリアを調製し、実用化した例は報告されていない。

#### 【0010】

## 【非特許文献 1】

Jasco Report 「超臨界技術 特集号」日本分光社、平成 9 年 5 月 8 日発行

## 【非特許文献 2】

Peter York, 「Strategies for particle using supercritical fluid technologies」 Pharmaceutical Science & Technology Today, Vol.2, No.11, p.425-467, 1999 年

## 【0011】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、超臨界流体を用いた晶析技術を利用し、微細で、原薬と分離せず、吸入効率（肺到達率）の高いドライパウダー吸入剤用キャリアを提供することを課題とする。

## 【0012】

## 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、超臨界流体による試料成分の晶析条件等を種々検討した結果、超臨界流体とモディファイアの流量比を調整することによって、放射状に延びた複数の針状部位を有する球形のウニ状晶析物が得られることを見出した。

## 【0013】

かかる知見をもとに完成した本発明の態様の 1 つは、中心部から外部へ向かって放射状に延びた複数の針状部位を有する球形の晶析物である。

## 【0014】

本発明の他の態様は、中心部から外部へ向かって放射状に延びた複数の針状部位を有する球形のウニ状晶析物である。

## 【0015】

本発明の他の態様は、空気動力学径が  $0.1 \sim 20 \mu\text{m}$  である前記晶析物である。

## 【0016】

本発明の他の態様は、嵩密度が  $100 \text{ mg/mL}$  以下である前記晶析物である。

## 【0017】

本発明の他の態様は、異なる流路で導入された超臨界流体及び試料成分含有溶液が流路から晶析容器内へ噴出する瞬間に接触し、試料成分溶液が晶析容器内に拡散して試料成分が晶析したことを特徴とする前記晶析物である。

【0018】

本発明の他の態様は、異なる流路で導入された超臨界流体とモディファイアの混合液及び試料成分含有溶液が流路から晶析容器内へ噴出する瞬間に接触し、試料成分含有溶液が晶析容器内に拡散して試料成分が晶析したことを特徴とする前記晶析物である。

【0019】

本発明の他の態様は、超臨界流体が試料成分に対して貧溶媒である前記晶析物である。

【0020】

本発明の他の態様は、超臨界流体とモディファイアの混合液が試料成分に対して貧溶媒である前記晶析物である。

【0021】

本発明の他の態様は、試料成分が糖又は糖アルコールである前記晶析物である。

【0022】

本発明の他の態様は、超臨界流体が二酸化炭素である前記晶析物である。

【0023】

本発明の他の態様は、モディファイアがエタノールである前記晶析物である。

【0024】

本発明の他の態様は、ドライパウダー製剤用キャリアである前記晶析物である。

【0025】

本発明の晶析物は超臨界流体中で試料成分を核として結晶が成長し、放射状に延びた複数の針状部位を有する球形のウニ状を呈するに至るものである（図1参照）。

【0026】



本発明における晶析物は「ウニ状」を呈し、「ウニ状」とは、球形の殻の外面が長い棘で覆われたウニのような形状を指すが、「毬（いが）状」、「毬藻（マリモ）状」といってもよい。

#### 【0027】

本発明における「針状部位」の数や形状は晶析条件等によって異なり、「針状」には棒状もしくは板状も含まれる。

#### 【0028】

本発明における「球形」には、完全な球形はもちろん、ほぼ球形であれば足り、楕円体も含まれる。

#### 【0029】

本発明晶析物の空気動力学径は0.1～20  $\mu\text{m}$ であるが、例えば、これを経肺投与に用いる場合には、0.1～5  $\mu\text{m}$ 程度に調製し、気管支等への局所投与に用いる場合には、0.5～20  $\mu\text{m}$ 程度に調製する必要がある。

#### 【0030】

ここで、空気動力学径とは、幾何学的な長さではなく、空気の流れの場の慣性にかかわる粒子径で、その粒度分布は、例えば、アンダーセンカスケードインパクター、マルチリキッドインピンジャー、簡便な方法として、エアロサイザーなどを使って測定する。

#### 【0031】

また、本発明晶析物の嵩密度は100  $\text{mg/mL}$ 以下であり、好ましくは30～100  $\text{mg/mL}$ である。

#### 【0032】

ここで、嵩密度とは、体積既知の容器に粉体を一定方法で充填し、粒子間の空隙も含めた体積で粉体の質量を除した値であって、例えば、10  $\text{mL}$ のメスシリンダーに試料を静かに入れ、その試料が10  $\text{mL}$ 充填されたときの試料の質量を測定し、その質量を10  $\text{mL}$ で除して得られる。

#### 【0033】

本発明における「試料成分」とは、晶析の対象となる物質であって、超臨界流体または超臨界流体とモディファイアの混合液に溶解しないか、ほとんど溶解し

ない性質を有する物質である。医薬的に有効成分であると賦形剤成分であるとを問わず、これらの混合物であってもよい。試料成分として有効成分を含有していれば調製された晶析物はそのまま経粘膜・経肺投与に利用することができる。また、賦形剤を試料成分として晶析物を調製し、晶析物の針状部位に有効成分を担持させて経粘膜・経肺投与に供することもできる。もっとも、ドライパウダー製剤用キャリアとしての用途を考慮すれば、選択される試料成分は、生体適合性のよい物質であることが好ましく、例えば、糖又は糖アルコールが挙げられ、糖としては乳糖が挙げられる。

#### 【0034】

本発明における「試料成分含有溶液」は、晶析の対象となる試料成分を溶解または懸濁させた溶液であって、選択される「溶媒」は晶析させる試料成分の種類に応じて決まってくる。例えば、試料成分として糖又は糖アルコールを用いた場合には、水が好ましい。この溶媒は1種であることを要せず、2種以上の溶媒の混液であってもよい。

#### 【0035】

本発明における「超臨界流体」とは、臨界圧 ( $P_c$ ) 及び臨界温度 ( $T_c$ ) 以上の圧力及び温度の状態にある流体を意味する。実際には、超臨界流体の圧力は  $1.01 \sim 7.0 P_c$  の範囲に、温度は  $1.01 \sim 4.0 T_c$  の範囲内にあることが多い。超臨界流体として用いられるのは、比較的低い圧力で容易に液化し、低圧・低温下において、超臨界状態に至る物質である。このような物質としては、二酸化炭素、亜硫化窒素、六フッ化硫黄、キセノン、エチレン、エタン、クロロトリフルオロメタン及びトリフルオロメタンが挙げられるが、安価であること、毒性ないこと、燃焼しないこと、臨界温度が低く、超臨界状態を得やすいこと等の理由から二酸化炭素が最もよく利用されている。

#### 【0036】

本発明に用いる「モディファイア」は、改質剤または補助溶媒ともいわれ、超臨界流体と混ざり合って、臨界点またはその付近の超臨界の特性を変化させる性質を有する。超臨界流体の流量に対するモディファイアの流量を変化させることによって、晶析物の形状や大きさを制御することができる。

## 【0037】

例えば、超臨界流体に二酸化炭素、モディファイアにエタノール、試料成分に乳糖、試料成分を溶解させる溶媒に水を選択した場合、超臨界流体の流量を一定にしてモディファイアの流量を増大させると、粒子径がしだいに小さくなり、エタノール流量が二酸化炭素流量の4分の1のところ、目的とするウニ状晶析物が生じる。さらにエタノール流量を増加させると、針状部位は見られなくなり、通常の再結晶体（トマホーク型）が生じるに至る（図12参照）。

## 【0038】

試料成分の超臨界流体及びモディファイアに対する溶解度は小さく、超臨界流体及びモディファイアは試料成分に対していわゆる貧溶媒として作用する。

## 【0039】

本発明に用いる「晶析容器」は、その内部が、超臨界流体として使用される気体又は液体が亜臨界又は超臨界状態の流体となる温度及び圧力に保持された容器であって、試料成分の拡散、晶析が行われる。

## 【0040】

「試料成分含有溶液」と「超臨界流体」または「超臨界流体とモディファイアの混合液」とは晶析容器外では接触せず、異なる流路を通じて晶析容器に導入される。そして、まさに晶析容器に入る瞬間に両者は接触し、その勢いによって試料成分含有溶液が細かいミストとなって晶析容器内に飛散（拡散）し、試料成分の小さな粒が核となって針状部位が成長し、球形の結晶を形成するに至ると考えられる。

## 【0041】

## 【発明の実施の形態】

次に、本発明晶析物の製造方法の一例を示す。

## 【0042】

恒温槽で晶析容器内の温度を超臨界流体が亜臨界または超臨界状態で存在しうる温度に保持し、晶析容器内に超臨界流体を送出し、容器に設置した Back Pressure Regulator を調整して超臨界流体が亜臨界または超臨界状態で存在しうる圧力に保持する。超臨界流体とモディファイアをミキシングコイルまたはカラム

に送出し、混合液を調製し、晶析容器内に送出する。ここで、超臨界流体とモディファイアの流量を試料がウニ状の晶析物を形成する流量比、例えば、二酸化炭素とエタノールの場合、二酸化炭素の流量を最大に、エタノール流量をその4分の1に調整しておく。一方、試料成分を懸濁または溶解させた溶媒を別系統で晶析容器内に送出し、容器内に入るところで、当該溶媒と超臨界流体及びモディファイアの混合液とが接触、混合し、試料溶液がミスト化し容器内で試料が晶析するようにする。このときV字型ノズルを使用するとよい (H. Okamoto, S. Nishida, H. Todo, Y. Sakakura, K. Iida, and K. Danjo (2003): Pulmonary gene delivery by chitosan-pDNA complex powder prepared with supercritical carbon dioxide. J. Pharm. Sci. 92(2): 371-380. 参照)。晶析物を乾燥し、容器から得られたウニ状の晶析物を回収する。

【0043】

【実施例】

以下に、実施例を記載し、本発明をさらに詳細に説明する。

【0044】

(実施例1)

[試料]

乳糖、エタノール、二酸化炭素

【0045】

[使用機器]

使用機器を表1に示す。

【0046】

【表 1】

## 使用機器

機器名	型式	メーカー
粒度分布計		
Aerosizer	DSP 3225	TSI
Aero-Disperser	3230	TSI
電子化学天秤	AX205, AT261	メトラー・トレド
超臨界二酸化炭素晶析装置 (図 1 参照)		
試料ポンプ	PU-1580	日本分光
エタノール送液ポンプ	PU-1580	日本分光
二酸化炭素送液ポンプ	SCF-Get	日本分光
恒温槽	GC353B	GLサイエンス
Back Pressure Regulator	SCF-Bpg	日本分光
SEM	S-2500	日立

【0047】

また、超臨界二酸化炭素晶析装置の概略を図 3 に示す。

【0048】

## [晶析方法]

二酸化炭素送液ポンプの電源を入れ、ポンプが $-5^{\circ}\text{C}$ に冷却されるまで待った。冷却が終わった後、Back Pressure Regulator の電源を入れ、圧力・温度を設定後、二酸化炭素流路のバルブ及び二酸化炭素ポンプの元栓を開き、二酸化炭素送液のスイッチを入れて送液を開始した。圧力が設定値に達したら、エタノール (モディファイア) 送液ポンプのスイッチを入れて送液を開始した。容器内の温度・圧力が定常状態に達した後、試料送液ポンプのスイッチを入れ、試料 (20%乳糖水溶液) を導入し晶析を開始した。晶析が終了した後、試料送液ポンプ及びモディファイア送液ポンプを止め、バルブを閉め、30分以上二酸化炭素を流し続けることでカラム内を乾燥させた。乾燥後、二酸化炭素送液ポンプを止め、二酸化炭素ポンプの元栓を閉めた後、Back Pressure Regulator の圧力を徐々に下げた。最後に排気バルブを開け、完全に容器内を常温・常圧に戻し、カラム内の晶析物を回収した。

【0049】

(試験例 1)

[空気動力学粒子径の測定]

使用手順に従いエアロサイザー本体及び付属PCの準備を行った。分散圧を設定 (4.0 psi) した後、サンプルホルダーにミクロスパーテル 0.5 杯程度の検体を入れて蓋を閉め、サンプルホルダー取り付け部にしっかりと固定し、空気動力学粒子径を測定した。

### 【0050】

#### [SEMによる粒子形状の観察]

サンプル台上に両面テープを貼り、その上に晶析物を撒くことで、晶析物をサンプル台上に固定し、Ion Sputter を用い Pt-Pd を蒸着した後、SEMで形状を確認した。

### 【0051】

#### [超臨界晶析装置の操作条件が粒子物性に及ぼす影響]

##### (試験条件及び方法)

「二酸化炭素流量14.0mL/min、エタノール流量0.7mL/min、試料送液速度0.035 mL/min、圧力 16 MPa、温度 35℃、試料濃度 (乳糖水溶液濃度) 10%w/w)」という条件を基本とし、各操作条件を表2のように変化させたときの粒子形状 (SEM) 及び空気動力学径 (エアロサイザー) を評価した。

### 【0052】

【表2】

晶析検討条件

操作条件	条件
CO <sub>2</sub> 流量 (mL/min.)	4.0, 6.5, 9.0, 11.5, <u>14.0</u>
EtOH 流量 (mL/min.)	0, 0.175, 0.350, 0.525, <u>0.700</u>
圧力 (MPa)	8, 12, <u>16</u> , 20, 24
温度 (℃)	<u>35</u> , 40, 50, 60, 70
CO <sub>2</sub> 及び EtOH 流量 (mL/min.) (EtOH 流量は CO <sub>2</sub> 流量の 5% に固定)	CO <sub>2</sub> : 4.0, 6.5, 9.0, 11.5, <u>14.0</u> (EtOH : 0.2, 0.325, 0.45, 0.575, <u>0.7</u> )

※ 下線の条件は基本となる条件

## 【0053】

## (結果及び考察)

各検討条件とその条件によって得られた晶析物の収率及び空気動力学径を表3にまとめた。晶析物の形状に注目すると、二酸化炭素流量以外の条件変化では、SEMによって観察された粒子はいずれも似たような形状を有していたが(図4～6参照)、二酸化炭素流量を変化させた場合のみ劇的な形状変化が認められた(図7参照)。特に二酸化炭素流量が6.5mL/min以下(エタノール流量と二酸化炭素流量の比： $C/E \leq 9.3$ )では晶析物の形状変化が著しかった。粒子径もその形状変化を反映するように、二酸化炭素流量が小さいときに得られた針状結晶は粒子径が約 $18\mu\text{m}$ と小さく、二酸化炭素流量が大きくなるにつれて晶析物が針状結晶から塊状の晶析物に変化し、粒子径も約 $58\mu\text{m}$ と大きくなった(図7参照)。

## 【0054】

しかし、エタノール流量と二酸化炭素流量の比( $C/E$ )を一定(5%)にして混合混合溶媒の流量を変化させた場合の粒子形状変化(図8参照)は、二酸化炭素流量単独で変化させた場合と比較して小さかった。このことから、二酸化炭素流量が晶析物の形状に影響を及ぼすというよりは、エタノール流量と二酸化炭素流量の比( $C/E$ )が大きく影響していることが示唆された。

## 【0055】

もっとも、エタノール流量のみを変化させたときには、 $C/E$ の値が変化しているにも関わらず、それほど大きな形状の変化は認められなかった。すなわち、 $C/E \geq 26.7$ の範囲では、粒子形状に影響を与えないことがわかった。

## 【0056】

以上の事実を総合考慮すると、少なくとも $C/E \leq 9.3$ のときに晶析物の形状が大きく変化することがわかった。

## 【0057】

【表 3】

晶析条件と晶析物の収率及び空気動力学 50%粒子径

Run No.	CO <sub>2</sub> 流量 (mL/min)	EtOH 流量 (mL/min)	CO <sub>2</sub> と EtOH の流量比 (C/E)	圧力 (MPa)	温度 (℃)	収率 (%)	50%累積径 (μm)
1	14	0.7	20	16	35	45.6	55.62
2	4.0	0.7	5.7	16	35	63.4	18.33
3	6.5	0.7	9.3	16	35	32.2	38.96
4	9.0	0.7	12.9	16	35	34.7	53.29
5	11.5	0.7	16.4	16	35	34.2	58.19
6	14	0	—	16	35	0	—
7	14	0.175	80	16	35	4.8	42.07
8	14	0.350	40	16	35	13.0	35.13
9	14	0.525	26.7	16	35	7.8	51.16
10	14	0.7	20	8	35	52.4	32.59
11	14	0.7	20	12	35	38.9	59.99
12	14	0.7	20	20	35	32.2	42.66
13	14	0.7	20	24	35	19.0	51.54
14	14	0.7	20	16	40	22.1	60.90
15	14	0.7	20	16	50	24.9	70.87
16	14	0.7	20	16	60	22.7	97.73
17	14	0.7	20	16	70	26.1	53.66
18	4.0	0.200	20	16	35	0	—
19	6.5	0.325	20	16	35	12.7	39.59
20	9.0	0.450	20	16	35	28.8	45.06
21	11.5	0.575	20	16	35	35.5	58.05

【0058】

[ウニ状晶析物の晶析条件検討]

(試験条件及び方法)

検討中に得られたウニ状晶析物の空気動力学径を減少させるために、晶析条件検討を行った。実験は、「二酸化炭素流量14.0mL/min、エタノール流量3.5mL/min、試料送液速度0.035mL/min、圧力2.5MPa、温度35℃、試料濃度（乳糖水溶液濃度）20%w/w」という条件を基本とし、各操作条件を表4のように変化させたときの粒子形状（SEM）及び空気動力学径（エアロサイザー）を評価した。ただし、エタノール流量を変化させる実験時のみ、試料濃度10%w/w、圧力3.0MPaの条件を基本として実験を行った。

【0059】



【表 4】

ウニ状晶析物の晶析検討条件

操作条件	条件
EtOH 流量 (mL/min.)*	1.4, 2.1, 2.8, <u>3.5</u> , 4.2
試料送液速度 (mL/min.)	0.010, 0.020, <u>0.035</u> , 0.050
圧力 (MPa)	10, 15, 20, <u>25</u>
温度 (℃)	<u>35</u> , 50, 60, 70

\* EtOH を変化させた実験のときのみ圧力を 30MPa で行った。

※ 下線の条件は基本となる条件 (CO<sub>2</sub> 流量は何れも 14mL/min)

## 【0060】

## (結果及び考察)

各検討条件とその条件によって得られた晶析物の収率及び空気動力学径を表 5 にまとめた。晶析物の形状に着目すると、エタノール流量以外の条件変化では、いずれもウニ状晶析物が得られ、劇的な形状変化は認められなかった (図 9 ~ 11 参照)。

## 【0061】

一方、エタノール流量を変化させた場合には、エタノール流量が大きくなるにつれて針状結晶集合体→針状晶析物→ウニ状晶析物→トマホーク状とウニ状の混合晶析物というように劇的な形状変化が認められた (図 12 参照)。粒子径に関しては、形状と同様、エタノール流量変化で約 7 ~ 34  $\mu\text{m}$  の範囲で大きな粒子形状変化が認められた。温度変化に対しては、多少の粒子径変化が認められたが、形状変化はそれほど認められなかった。そのため、エタノール流量変化ほどの粒子径変化は認められず、約 5 ~ 14  $\mu\text{m}$  の範囲の粒子径変化であった。他の晶析条件に関しては、形状の変化がほとんど認められなかったことから、粒子径も 6 ~ 8  $\mu\text{m}$  付近とほとんど変化はなかった。

## 【0062】

以上より、エタノール流量変化によって劇的な形状変化が認められたことから

、上記〔超臨界晶析装置の操作条件が粒子物性に及ぼす影響〕で考察したように、晶析物の形状変化はエタノール流量と二酸化炭素流量の比 (C/E) に大きく依拠していることが確認された。空気動力学50%累積径は、Run No. 34 において最小で、 $5.2\mu\text{m}$ であった。

【0063】

【表5】

ウニ状晶析物の晶析条件と晶析物の収率及び空気動力学 50%粒子径

Run No.	EtOH 流量 (mL/min)	CO <sub>2</sub> と EtOH の 流量比 (C/E)	試料溶液流量 (mL/min)	圧力 (MPa)	温度 (°C)	収率 (%)	50%累積径 ( $\mu\text{m}$ )
22	3.5	4	0.020	25	35	77.8	6.65
23*	1.4	10	0.035	30	35	80.3	18.00
24*	2.1	6.7	0.035	30	35	86.9	12.06
25*	2.8	5	0.035	30	35	81.1	8.91
26*	3.5	4	0.035	30	35	73.9	8.26
27*	4.2	3.3	0.035	30	35	94.1	33.72
28	3.5	4	0.010	25	35	60.1	7.30
29	3.5	4	0.035	25	35	78.1	7.07
30	3.5	4	0.050	25	35	75.5	7.03
31	3.5	4	0.020	10	35	74.2	7.29
32	3.5	4	0.020	15	35	56.9	7.62
33	3.5	4	0.020	20	35	62.5	8.45
34	3.5	4	0.020	25	50	66.9	5.24
35	3.5	4	0.020	25	60	65.3	6.96
36	3.5	4	0.020	25	70	64.5	13.76

\* 本実験のときのみ試料濃度 10% w/w, 試料溶液流量 0.035mL/min, 圧力 30MPa で実験を行った。

【0064】

〔晶析条件と形状〕

以上〔超臨界晶析装置の操作条件が粒子物性に及ぼす影響〕及び〔ウニ状晶析物の晶析条件検討〕より、温度、圧力の違いによらず、エタノール流量と二酸化炭素流量の比 (C/E) で晶析物の形状がおおよそ決まってくることがわかった。C/E の関係を図 13 に示す。ウニ状晶析物に関しては、C/E が 4 のときに調整可能であることがわかった。

【0065】

(総括)

乳糖を試料として、超臨界二酸化炭素晶析の操作条件変化が晶析粒子物性に及ぼす影響を検討した結果、エタノール流量と二酸化炭素流量の比 (C/E) が、粒

子形状及び粒子径に大きく影響することがわかった。

【0066】

また、ウニ状晶析物を薬物を担持させたまま肺に到達する DPI キャリアとして応用するために、粒子径を小さくするための晶析条件検討を行ったが、空気動力学50%累積径が5.2  $\mu\text{m}$ の晶析物が得られている。

【0067】

さらに、ウニ状晶析物はC/Eが4のときに調製可能であることが明らかとなった。

【0068】

【発明の効果】

本発明により、薬物を担持したまま肺や粘膜に到達する DPI キャリアに応用可能なウニ状晶析物を提供することが可能となった。

【0069】

【図面の簡単な説明】

【図1】 ウニ状晶析物の電子顕微鏡写真である。

【図2】 ウニ状晶析物の電子顕微鏡写真である。

【図3】 超臨界二酸化炭素晶析装置の概略図である。

【図4】 エタノール流量が粒子径及び形状変化に及ぼす影響を示すグラフである。

【図5】 圧力が粒子径及び形状変化に及ぼす影響を示すグラフである。

【図6】 温度が粒子径及び形状変化に及ぼす影響を示すグラフである。

【図7】 二酸化炭素流量が粒子径及び形状変化に及ぼす影響を示すグラフである。

【図8】 エタノール流量と二酸化炭素流量の比（5%）が粒子径及び形状変化に及ぼす影響を示すグラフである。

【図9】 試料溶液流量が粒子径及び形状変化に及ぼす影響を示すグラフである。

【図10】 圧力が粒子径及び形状変化に及ぼす影響を示すグラフである。

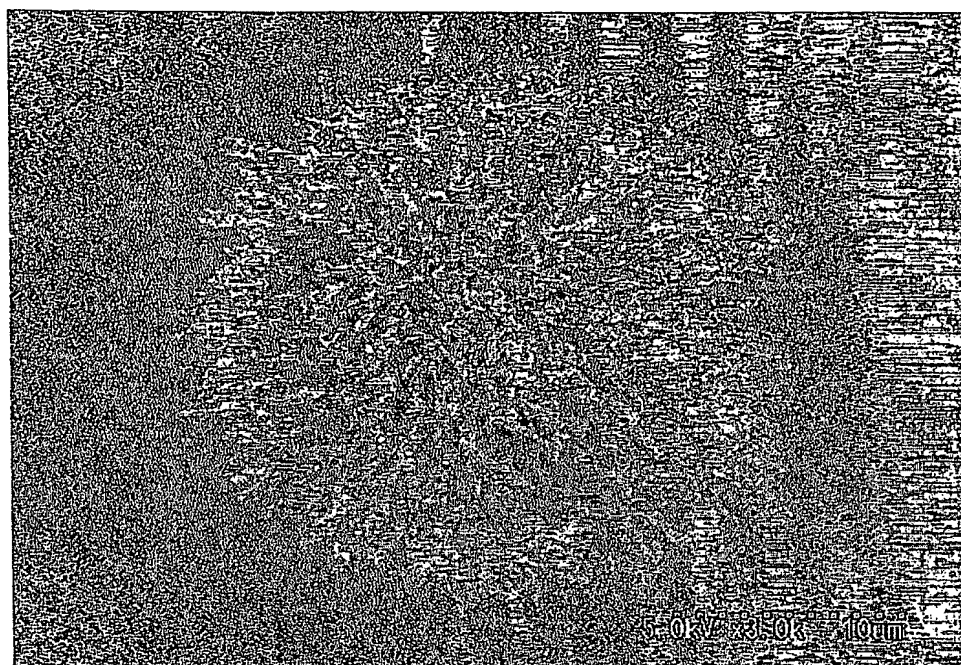
【図11】 温度が粒子径及び形状変化に及ぼす影響を示すグラフである。

【図 1 2】 エタノール流量が粒子径及び形状変化に及ぼす影響を示すグラフである。

【図 1 3】 晶析物の粒子形状とエタノール流量及び二酸化炭素流量の比 (C/E) との関係を示す模式図である。

【書類名】 図面

【図 1】



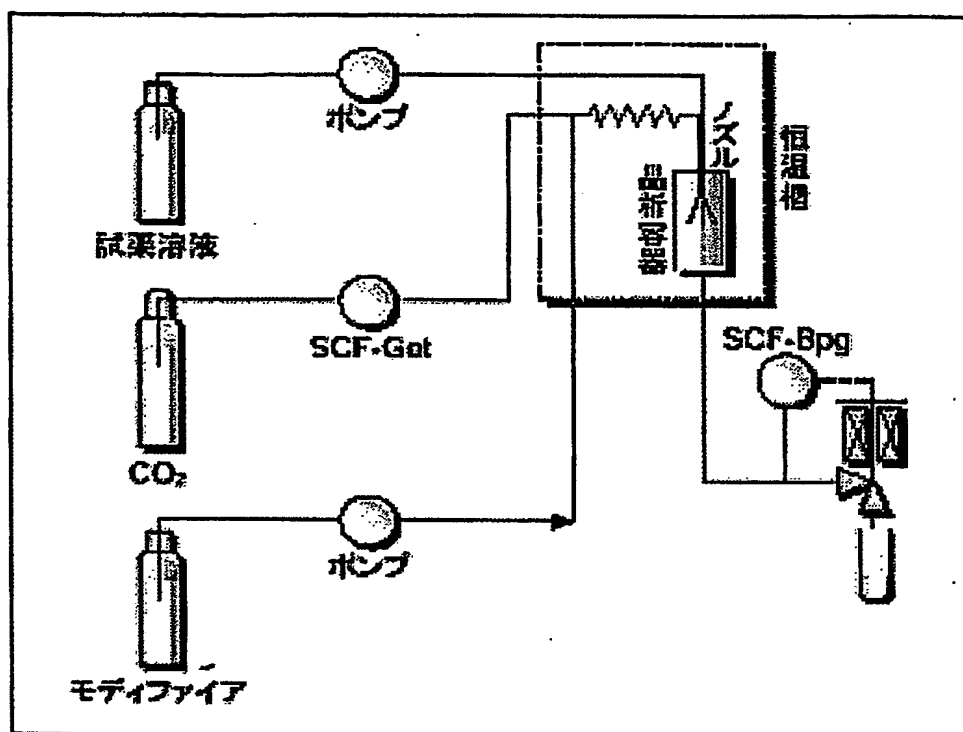
10  $\mu$  m

【図 2】



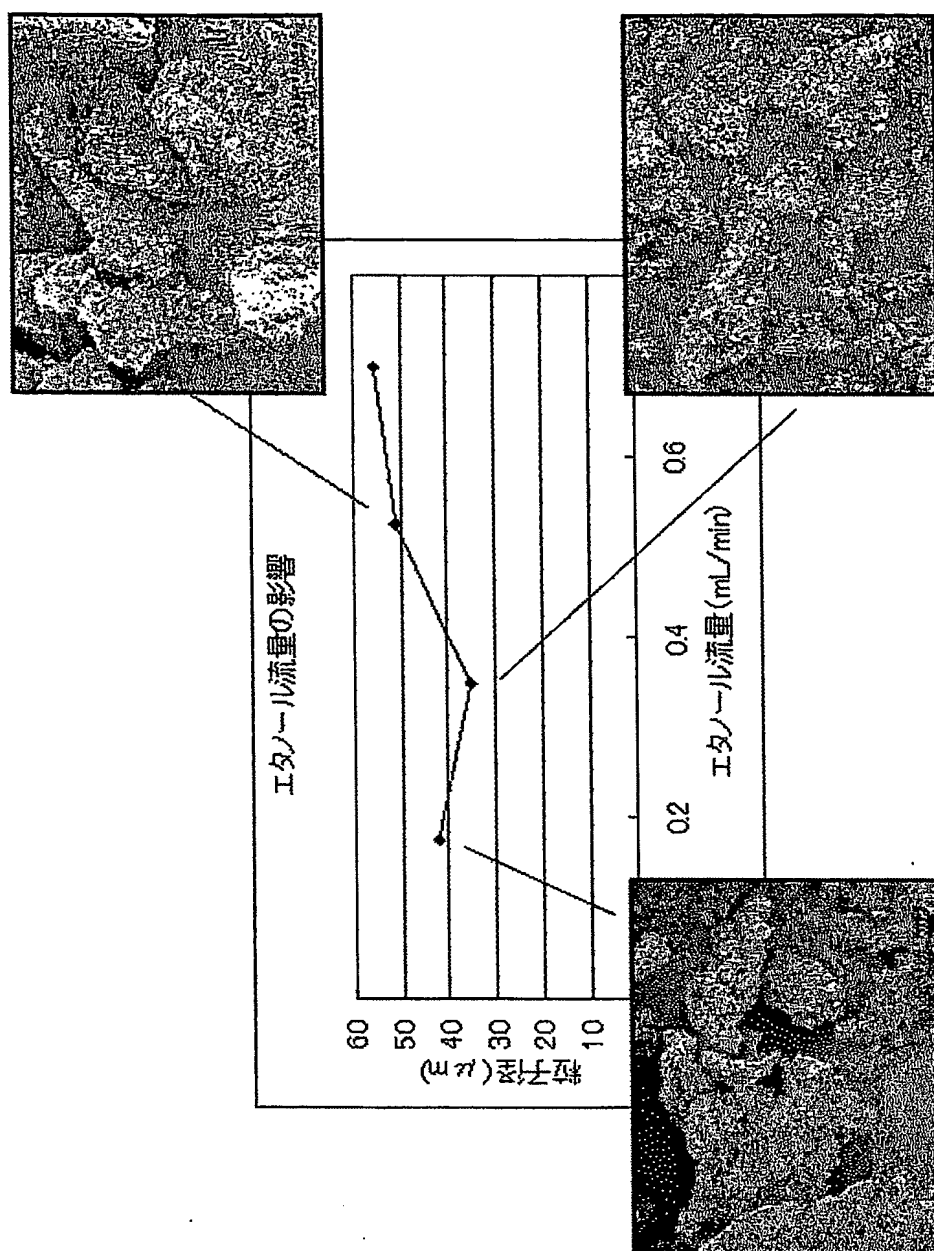
100  $\mu$  m

【図 3】

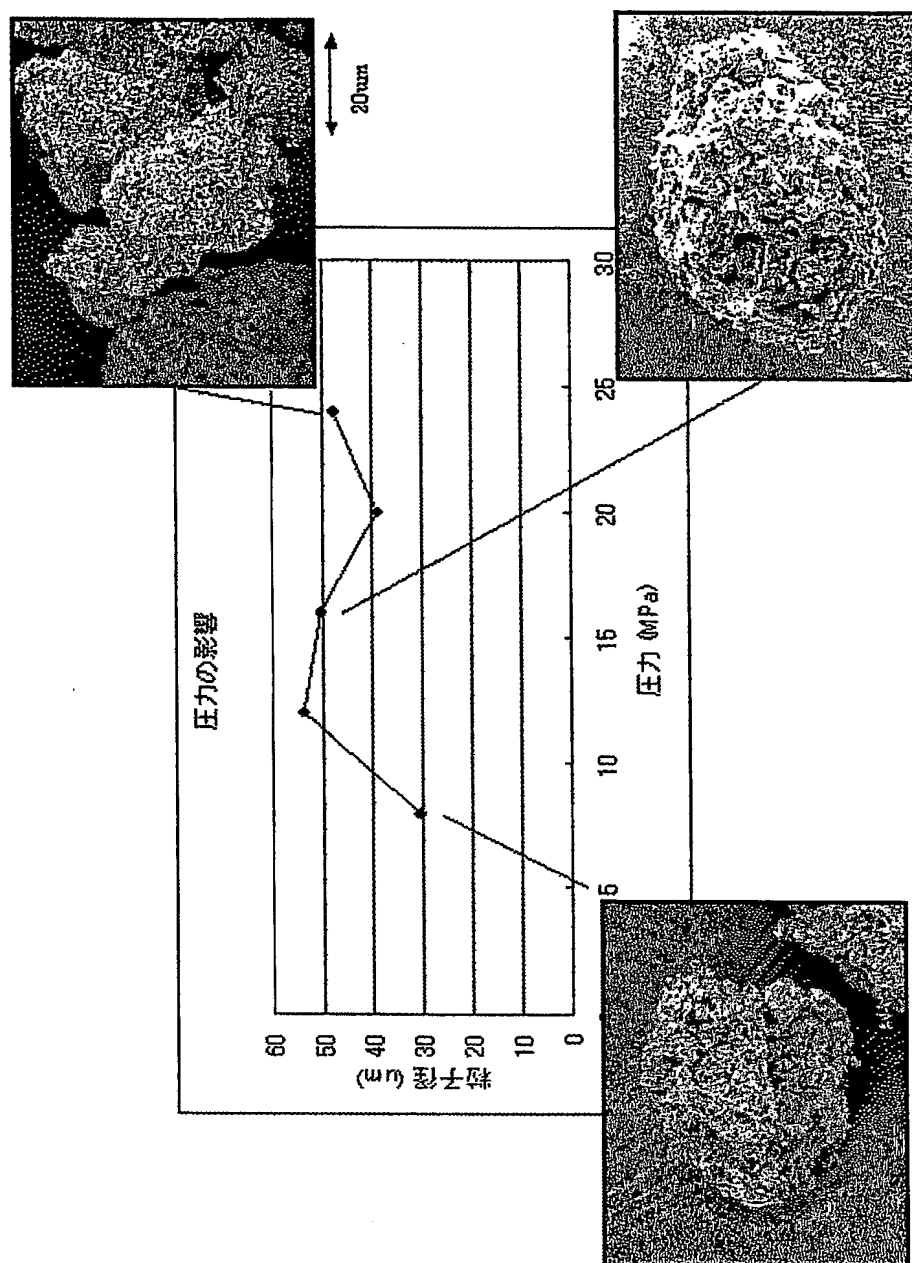


超臨界二酸化炭素晶析装置

【図 4】

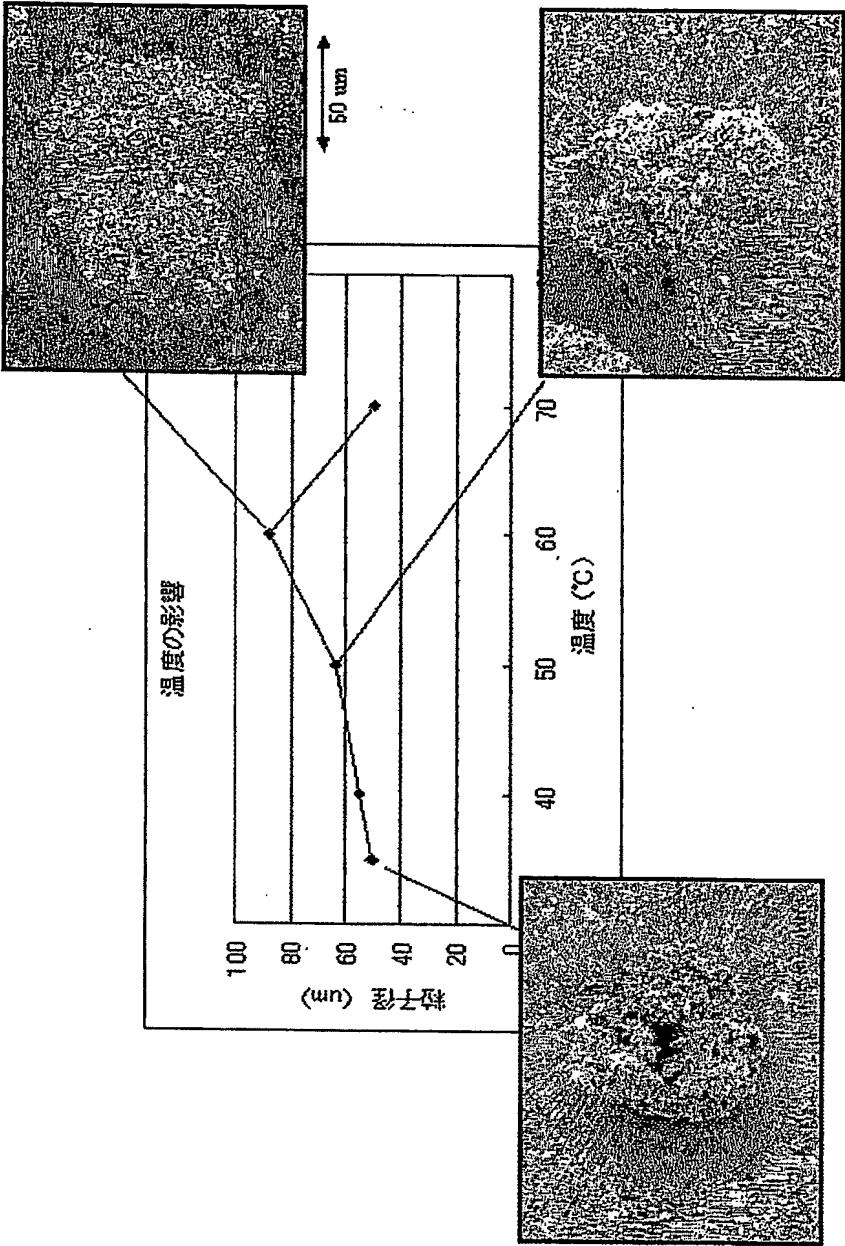


【図 5】

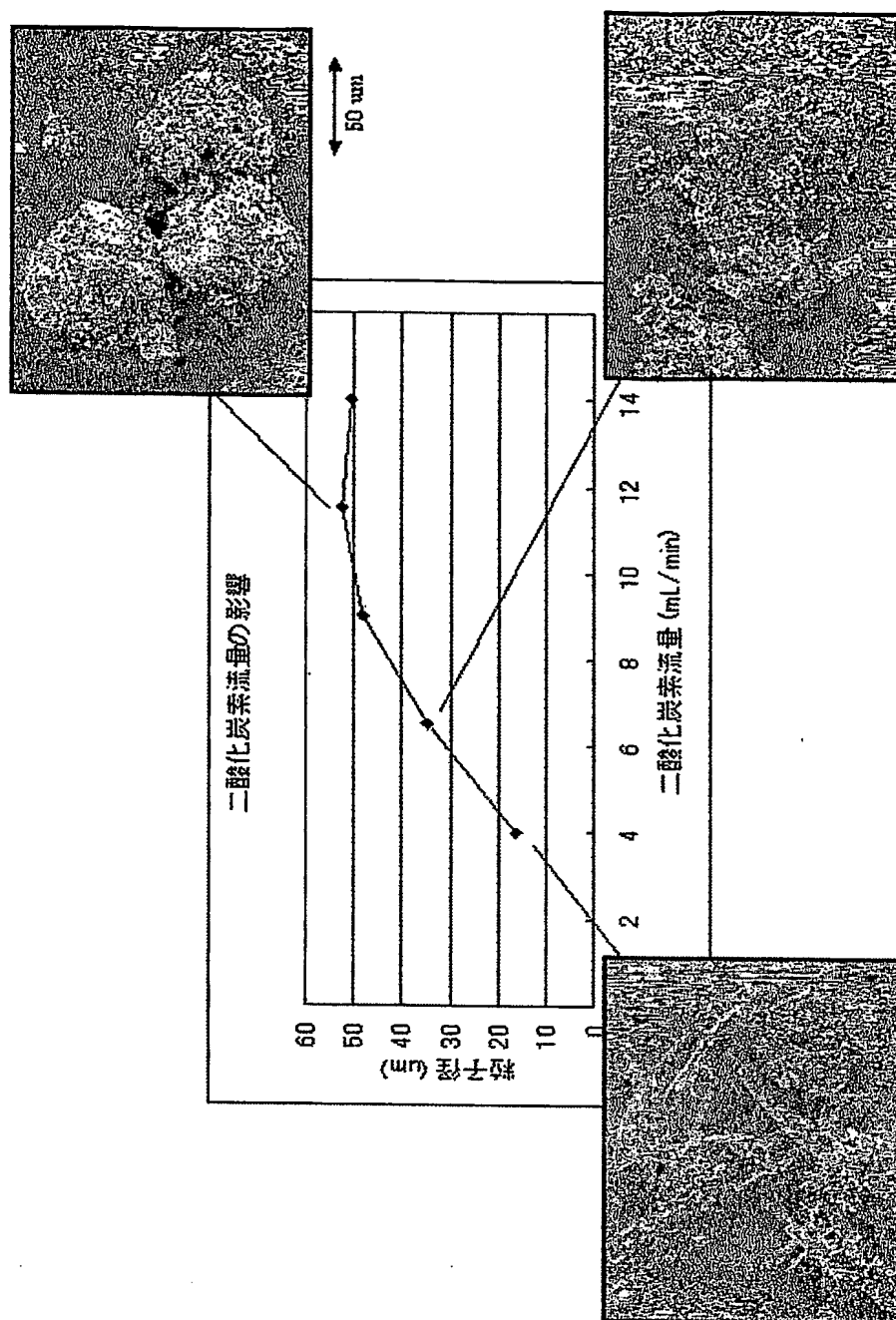




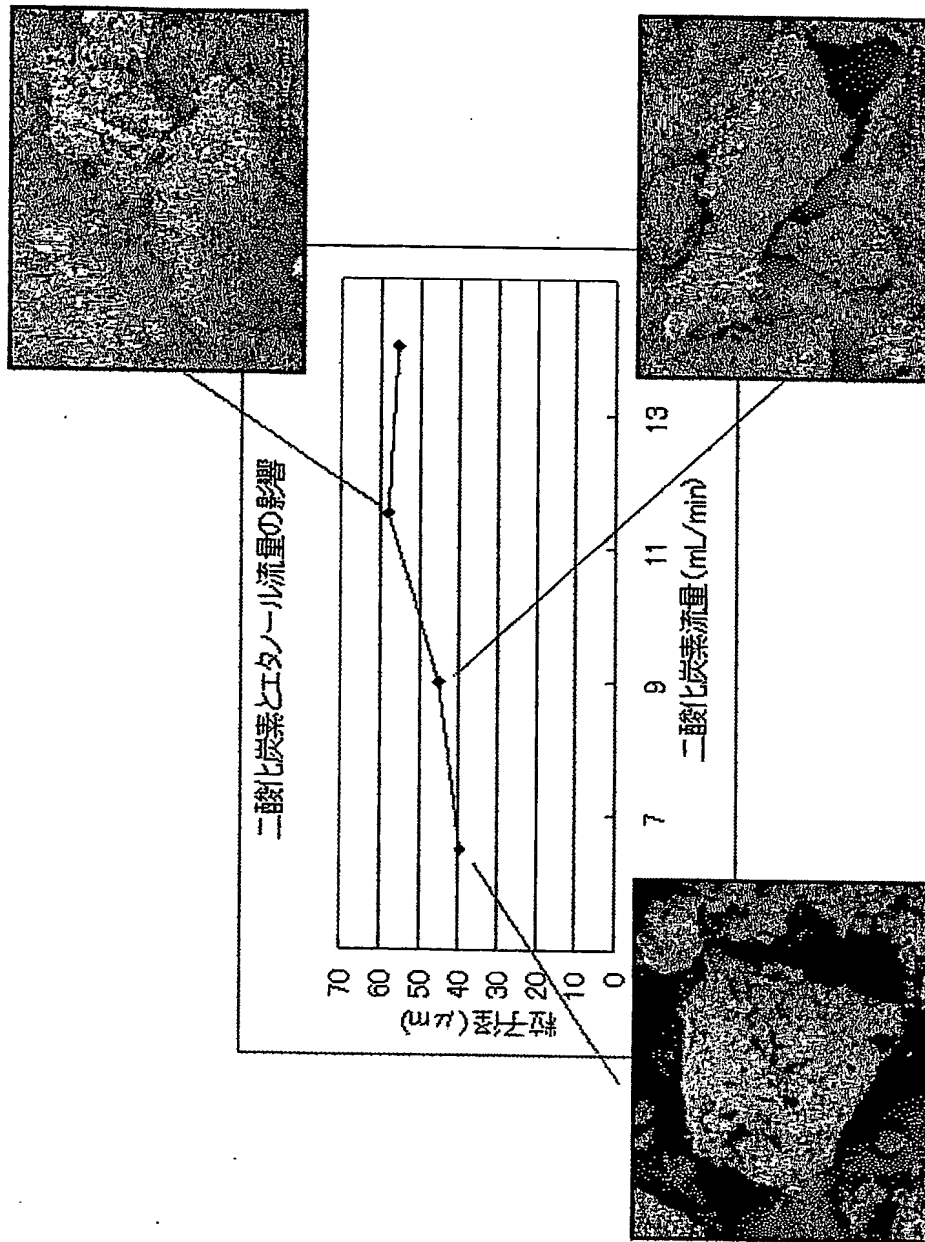
【図 6】



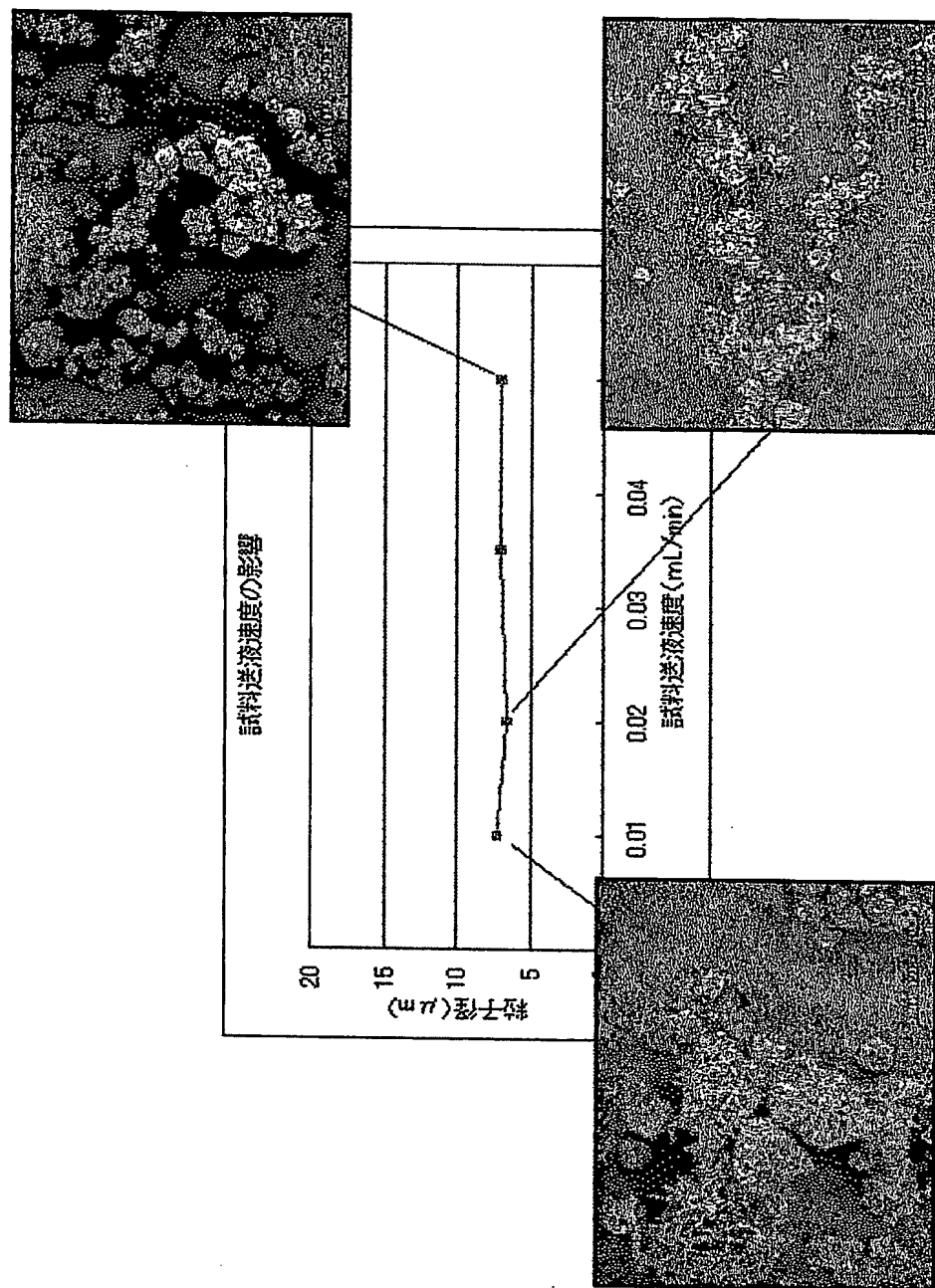
【図 7】



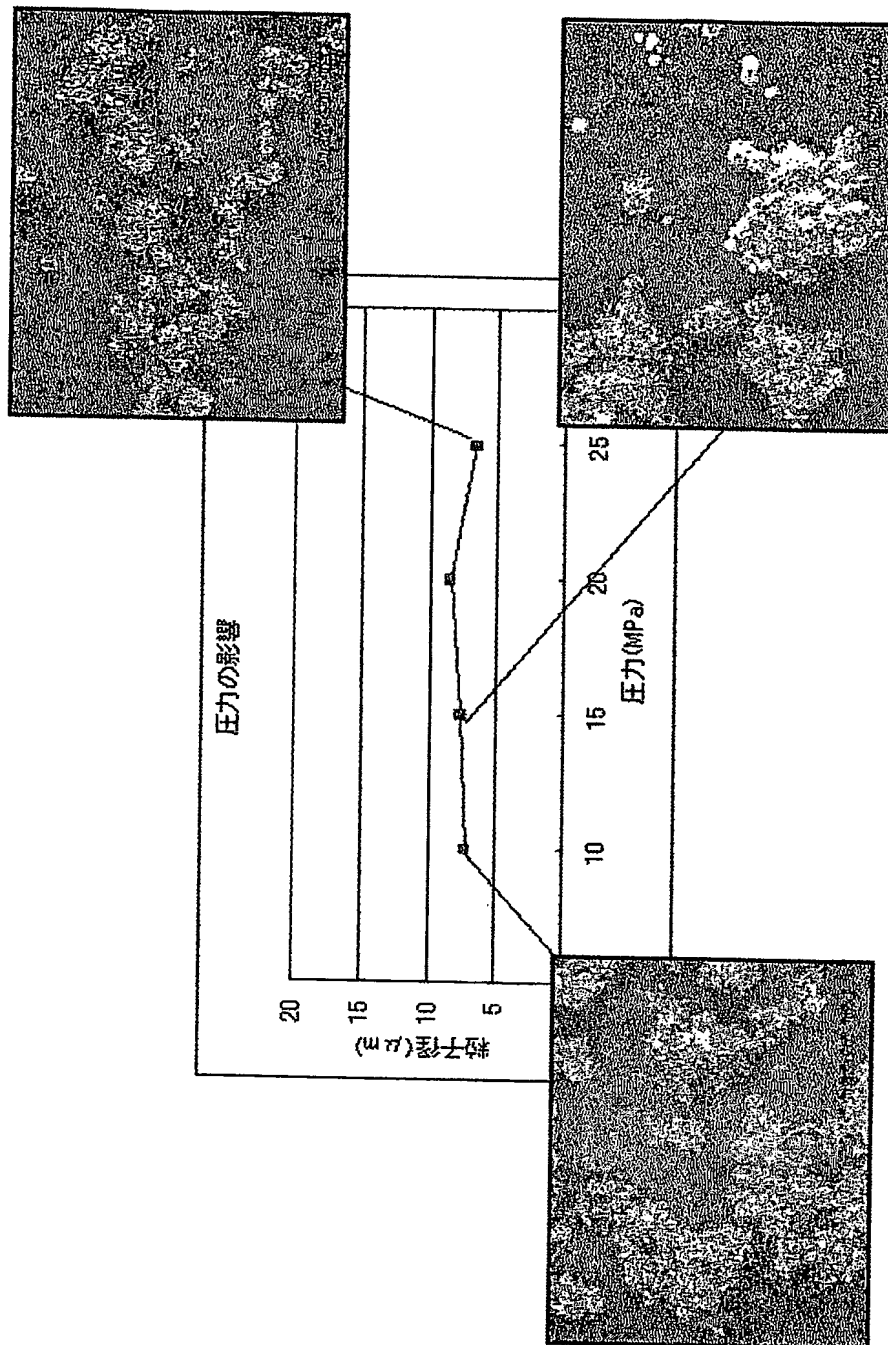
【図 8】



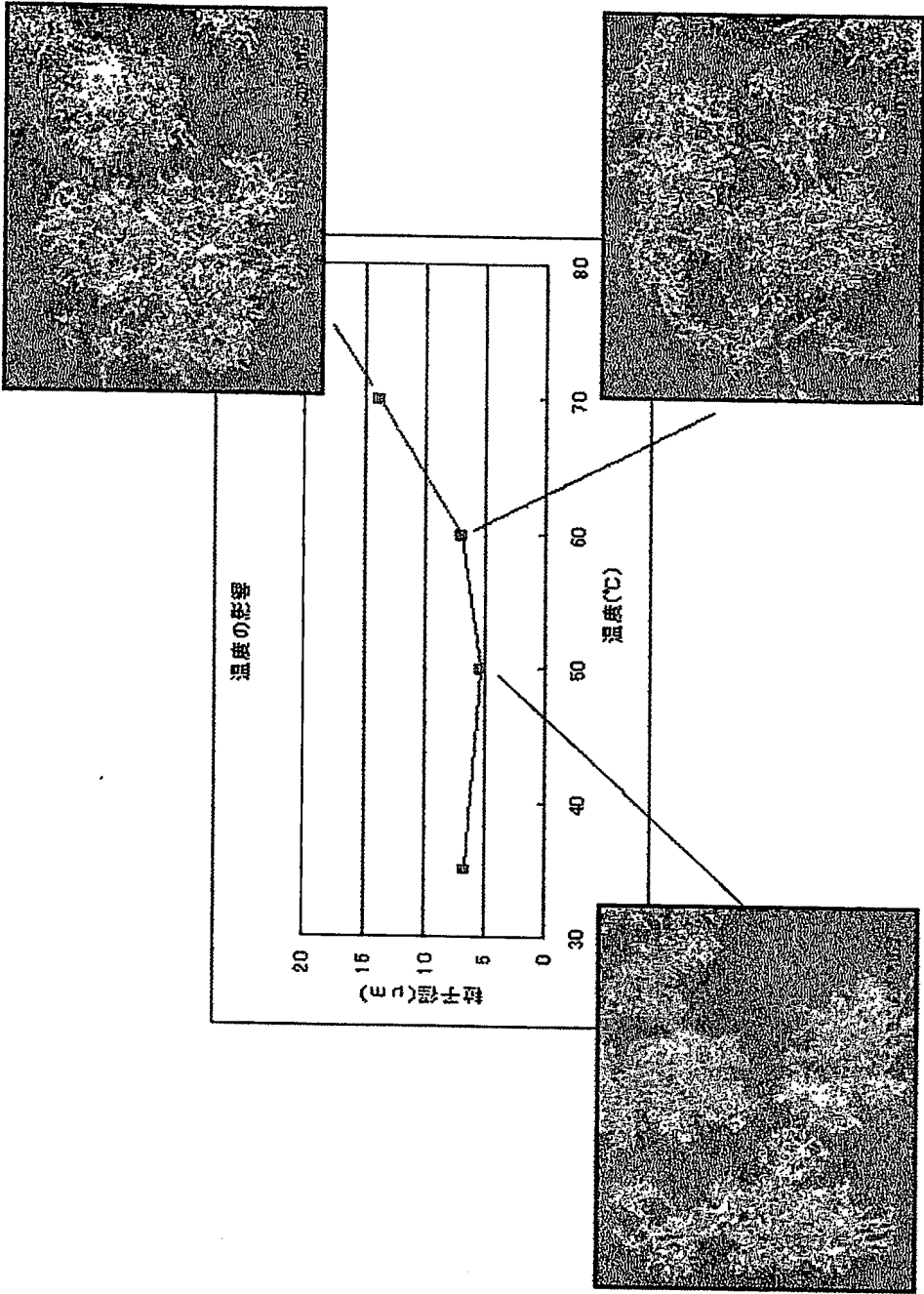
【図 9】



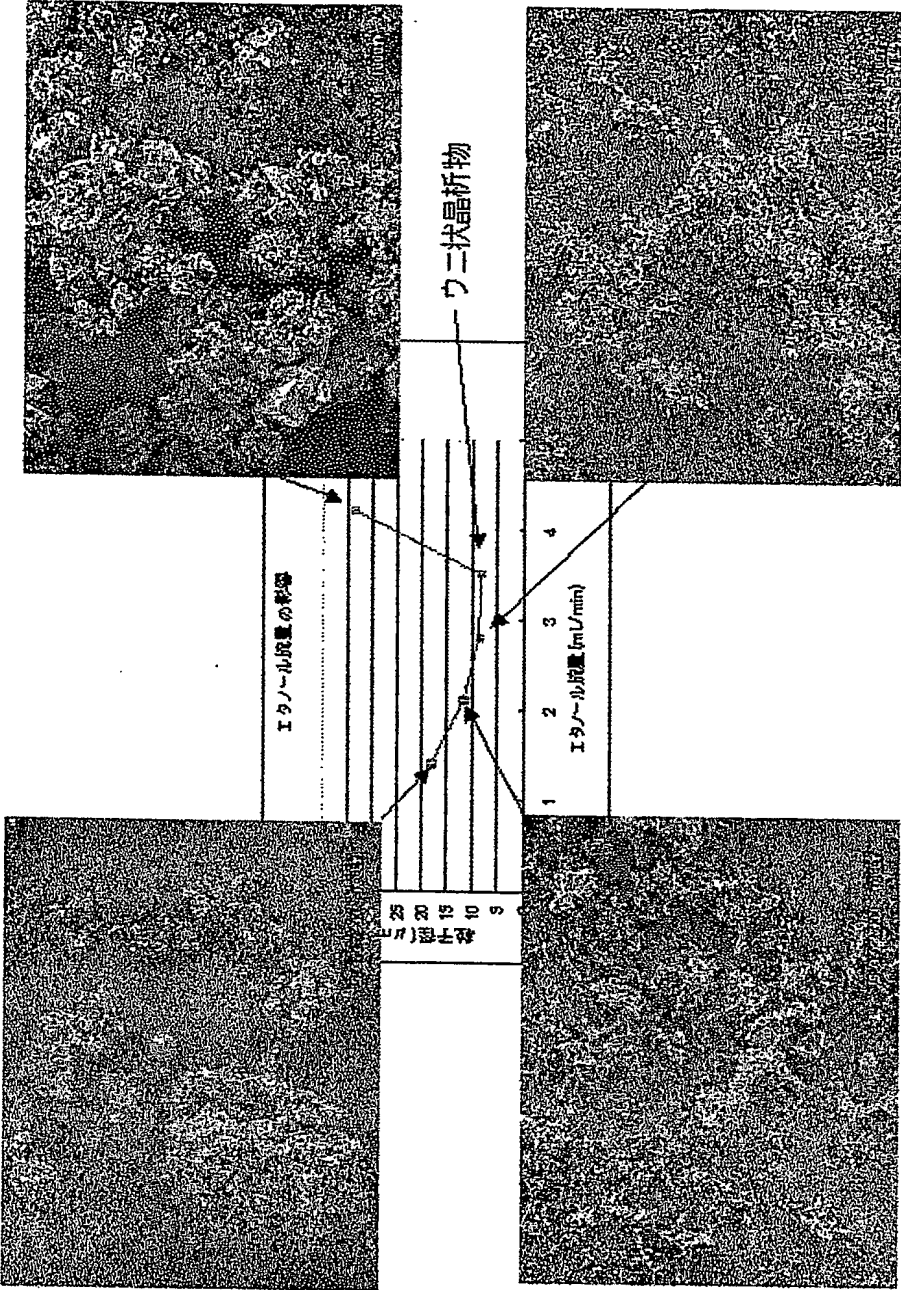
【図10】



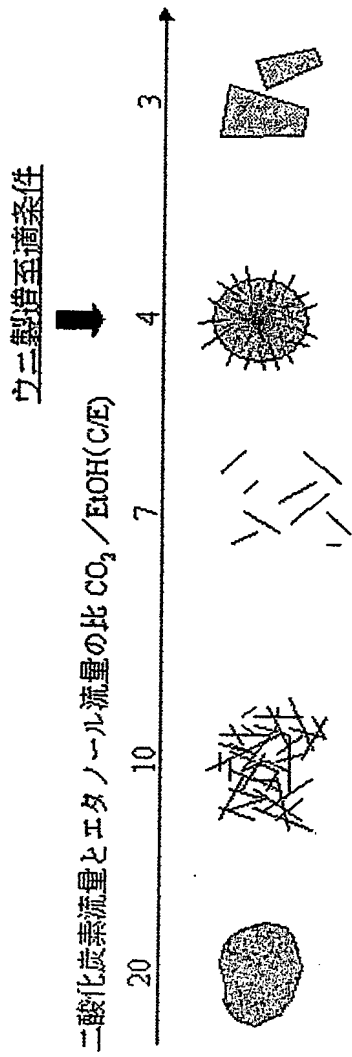
【図 11】



【図12】



【図 13】





【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 超臨界流体を用いた晶析技術を利用し、微細で、原薬と分離せず、吸入効率（肺到達率）の高いドライパウダー吸入剤用キャリアを提供すること。

【解決手段】 異なる流路で導入された超臨界流体とモディファイアの混合液及び試料成分含有溶液が流路から晶析容器内へ噴出するときに瞬時に接触し、試料成分含有溶液が晶析容器内に拡散して試料成分が晶析したことを特徴とする、中心部から外部へ向かって放射状に延びた複数の針状部位を有する球形のウニ状晶析物。

【選択図】 図 1

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 1 6 5 5 6 5
受付番号	5 0 3 0 0 9 7 1 3 2 1
書類名	特許願
担当官	第四担当上席 0 0 9 3
作成日	平成 1 5 年 6 月 1 1 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成15年 6月10日
-------	-------------

特願 2 0 0 3 - 1 6 5 5 6 5

## 出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 2 8 1 9 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 2 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号

氏 名

大正製薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**